

初発*BCR-ABL1*陽性急性リンパ性白血病 (P
h+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチ
ニブ併用化学療法および造血幹細胞移植
の臨床第II相試験

臨床研究についての説明文書

(患者さん、代諾者用)

JALSG-PhALL219

Version 1.4 2019年9月13日

1. はじめに

当院では、最新の医療を患者さんに提供するとともに、より良い治療法や診断法などを開発するための臨床研究を行っています。

臨床研究は、患者さんに参加いただいて、治療方法や診断方法が有効であるか安全であるかを調べることをいいます。

白血病のより良い治療法を開発するために、わが国では、成人白血病の研究を行っている全国の多数の病院が特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究機構(JALSG)という研究組織を作り、私たちの施設もこのグループに参加しております。

現在、JALSGが主体の臨床研究「初発BCR-ABL陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験」(以下、本試験)を実施しています。この説明文書は、患者さん、代諾者の方に本試験への参加をお願いするにあたり、担当医師の説明を補い、患者さん、代諾者の方の理解を助けるために用意されたものです。この説明文書をよくお読みいただき、ご不明な点は担当医師にご確認頂いてよく理解していただいた上で、患者さん、代諾者の方が本試験に参加しても良いかどうかを十分に考え、自由な意思に基づいてご判断ください。わかりにくいことや不安な点がある場合は、遠慮なく担当医師にお聞きください。なお、この試験は認定臨床研究審査委員会の審査及び参加医療機関の管理者の許可を得るとともに、厚生労働大臣に実施計画を提出し受理された上で、実施しています。

同意される場合には、この説明文書の最後に付いている同意書に署名し、日付を記入して担当医師に渡してください。本試験に参加されなくても、患者さんが不利益を被ることは一切ありませんのでご安心ください。

2. 病気と治療について

患者さんの病気は、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病です。フィラデルフィア染色体 (Philadelphia chromosome) をPh、急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia) をALLと略して、これからは「Ph+ALL」と記させていただきます。ALLは、白血球の一種であるリンパ球が、がん化するものです。Ph+ALLは、ALLのなかでもPh染色体によって引き起こされる特殊なタイプです。ヒトは、22対の常染色体と1対の性染色体を持っていますが、Ph染色体は9番と22番の染色体の一部どうしが、突然変異で入れ替わってできる異常染色体 (図1) です。Ph染色体上では、本来別々の染色体にある*BCR*遺伝子と*ABL1*遺伝子が、1つの*BCR-ABL1*融合遺伝子 (以下、*BCR-ABL1*) になります。その結果として産生されるBCR-ABL1タンパク (以下、BCR-ABL1) のABL1活性が常に働くことで病気が引き起こされます。

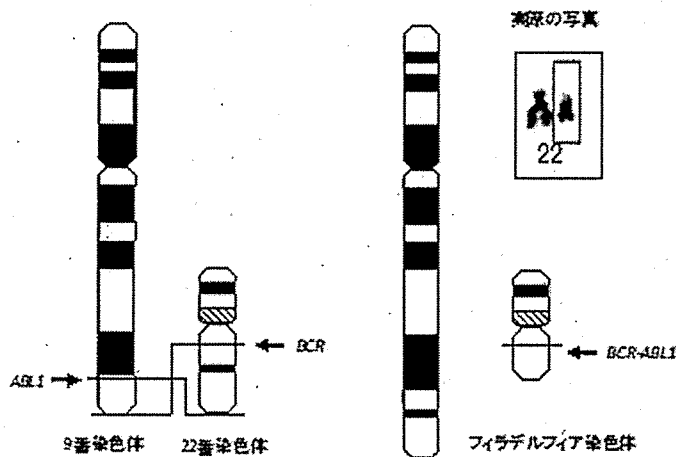


図1. 9番染色体と22番染色体の間の転座でフィラデルフィア染色体がつくられる。

診断を確定するには、キメラ遺伝子スクリーニングと呼ばれる遺伝子検査で*BCR-ABL1*の存在を確認します。患者さんはALLと診断され、キメラ遺伝子スクリーニングで*BCR-ABL1*の存在が確認されています。

<標準的な治療について>

Ph+ALLは、従来の治療で治すのは困難で、通常の化学療法のみでは、数年以内に9割近い患者さんが亡くなってしまいました。たとえ通常の検査で病気がいったん消えた (完全寛解) ようにみえても、短期間に再発するために、骨髄移植を受ける機会を得る人は4人に1人程度しかありませんでした。また、移植を受ける機会に恵まれても、移植の副作用による死亡 (移植関連死) と移植後の再発のために、移植された患者さんの4割程度しか5年後に生存できませんでした。

ところが、2000年代に入ってイマチニブ (商品名グリベック) が使用できるようになり、Ph+ALLの治療成績は大きく変わりました。イマチニブは*BCR-ABL1*の機能を特異的に抑える分子標的治療薬として最初に開発されたチロシンキナーゼ阻害薬です。化学療法と組み合わせ

ることで多くの患者さんが、白血病細胞を極力減らした状態で移植を受けられるようになりました。その結果、5割ほどの患者さんが長期に生存できるようになりました。JALSGにおいても2002年以降イマチニブをPh+ALLの治療に導入し、Ph+ALL202試験では96%の完全寛解割合、5年経過時点で、完全寛解後に再発のない生存割合が43%、移植例あるいは非移植例においては、それぞれ54%と36%でした。また、Ph+ALL202試験を改良し実施したPh+ALL208試験でも95.6%の完全寛解割合、3年経過時点で、完全寛解後に再発のない生存割合52%、移植例と非移植例においてはそれぞれ73%と28%と、イマチニブを導入することにより治療成績は画期的に進歩しました。

Ph+ALL208試験終了後に、イマチニブよりBCR-ABL1阻害作用の優れたダサチニブ(商品名スプリセル)が、Ph+ALLに対して新たに使用ができるようになりました。ダサチニブはイマチニブよりBCR-ABL1の抑制能力が実験細胞で350倍高く、イマチニブが効かなくなった白血病細胞についても効果が示されています。欧米のいくつかの臨床試験において、初めて治療を受けられる患者さんに対しても効果と安全性が確認されました。例えば、フランスのLAL1205試験ではダサチニブとステロイドの併用で治療された55名全員が完全寛解に到達しました。米国のMDアンダーソンがんセンターでは100 mgのダサチニブにhyperCVADと呼ばれる強力な多剤併用化学療法を併用した第II相臨床試験を行い、96%の患者さんが完全寛解となり、5年生存割合が46%であることが報告されました。しかし、いずれの臨床試験でも再発例においては、イマチニブあるいはダサチニブに耐性の変異型BCR-ABL1であるT315Iがそれぞれ71%、31%に認められていました。これまでのPh+ALLにおけるイマチニブあるいはダサチニブを含んだ治療成績の報告では、治療開始後3ヵ月までに遺伝子増幅検査でも白血病細胞が証明できない状態になること、およびイマチニブあるいはダサチニブに抵抗を示す変異型BCR-ABL1であるT315I変異が出現しないこと、が予後に結びつくことが示されてきました。JALSGでも従来のイマチニブをダサチニブに替え、また、化学療法のより安全性の高い併用方法を工夫したPh+ALL213試験が行われ、現在登録終了となりその成績を解析中です。よって、変異型BCR-ABL1の出現に対する対策はまだ確立していませんが、現在Ph+ALLに対しては、イマチニブあるいはダサチニブ併用化学療法を用いて完全寛解に到達させ、ドナーがおられて移植可能な患者さんは速やかに移植療法を行うことが標準療法となっています。

<本試験治療について>

今回説明させて頂いている臨床研究は、ダサチニブで治療を始めた後に治療反応の悪いPh+ALLの患者さんに、野生型BCR-ABL1そしてダサチニブに抵抗性を示す変異型BCR-ABL1であるT315I変異などに対しても強力な阻害作用を示すポナチニブ(商品名アイクルシグ)に変更する「初発Ph+ALLを対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験」という治療法です。この試験は、私たちが日常診療の中から、より有効な治療法を立案・確立するために行う「研究者(医師)主導臨床研究」であり、製薬会社が、厚生労働省から新しい医薬品の承認を得るために実施する「治験」と呼ばれる臨床試験では

のりよせら。フ回の試験の失敗にめらつては、「認定師小初九番耳安員云」し、備理的・科学的観点からその妥当性について審議を行い、その承認を受けたうえで実施いたします。

BCR-ABL1は図2に示すように、特異的に結合する相手（図の基質）にATPと呼ばれるエネルギー物質からP（リン酸）をひとつ引き渡して相手を活性化する機能があります。ダサチニブおよびポナチニブはチロシンキナーゼ阻害薬に属して、このATPを取り込む場所をふさぐことで、Pの受渡しをブロックして基質の活性化を阻害します。ダサチニブでは、変異型BCR-ABL1であるT315I変異が出現すると、BCR-ABL1の構造変化がおこり、ATPを取り込む場所をふさぐことが出来なくなりますが、ポナチニブの場合は、炭素間三重結合をもつことでT315I変異蛋白のATPを取り込む場所をふさぐことができ、Pの受渡しをブロックして基質の活性化を阻害します。

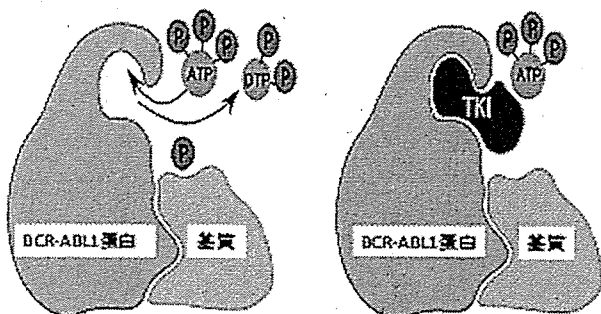
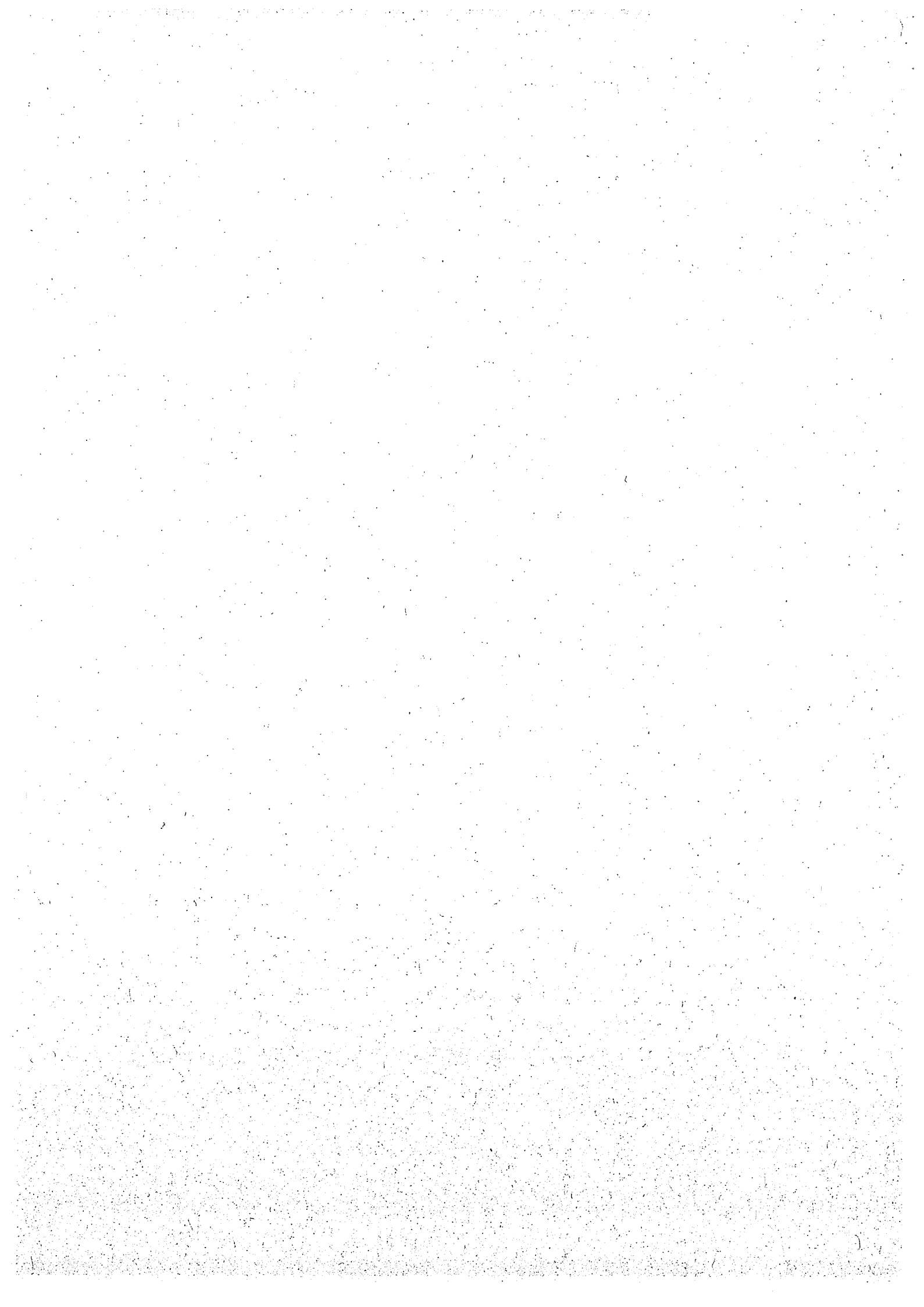


図2. BCR-ABL1の働き

ダサチニブは、日本では2009年にイマチニブが効かない慢性骨髄性白血病に保険適用が認められ、その後2011年に新たに診断された慢性骨髄性白血病にも保険適用が認められました。また、慢性骨髄性白血病から急性白血病化した場合や再発または難治性のPh+ALLにも保険適用が認められ、すでに日本で広く使用されています。

ポナチニブは、日本で2016年11月に前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病と再発又は難治性のPh+ALLに保険適用が認められました。前述しましたように、通常のABL1およびT315Iを含む種々の変異ABL1に対しても強力な阻害活性を示す唯一の薬剤です。すでに米国では、未治療のPh+ALLの患者さんにダサチニブの代わりにポナチニブをhyperCVADに併用した第II相臨床試験の中間報告がされましたが、解析された36名全員が完全寛解に到達し、2年生存割合は80%であり、これまでより優れた成績でした。しかし、この試験では、これまでのチロシンキナーゼ阻害薬ではあまり認めなかった虚血性疾患（心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患など）、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症など）の有害事象も認められました。特にポナチニブを45 mg使用した初期の患者さんにおいては、心血管系を主とした有害事象が認められました。しかし、状況に応じて30 mgあるいは15 mgに減量したその後の患者さんで



は、有害事象は減少し、治療遂行に問題がなかったとされています。本試験では、ポナチニブは、Ph+ALLの予後において重要な因子とされている遺伝子検査で、白血病細胞が証明できない状態に到達しない、あるいは増悪した患者さんのみに用量を調節しながら使用されます。したがって、ダサチニブに対して治療抵抗性のPh+ALLと臨床的に判断される患者さんに使用されますが、他の抗悪性腫瘍薬との併用について有効性および安全性が十分には確立していません。また、その特有な有害事象を管理する上でも、全国の血液専門医が共同で実施し効果と安全性を科学的に検証する必要があると判断しました。

3. 試験の目的・意義

<目的>

この試験は、Ph+ALLに対してダサチニブおよび化学療法で治療を開始し、経過中に遺伝子増幅検査で*BCR-ABL1*を測定し、治療反応の悪い患者さんには、ダサチニブをポナチニブに変更する治療法の有効性と安全性を評価すること、また、それに続く同種造血幹細胞移植への影響を評価すること、を目的とします。全体の有効性は、3年間に再発あるいは理由を問わない死亡がない割合がどのくらいあるかで評価します。安全性は国際的に共通の有害事象（副作用）スケールで判定したうえで、有害事象（副作用）のスケール毎の発生頻度で評価します。

<意義>

Ph+ALLに対して、ダサチニブおよび化学療法による治療を開始し、経過中に治療反応の悪い患者さんにはダサチニブをポナチニブに変更する場合に、その後の同種造血幹細胞移植を含め全体としてより優れた効果を得ることができ、かつ、安全性も保たれるかどうかを、科学的に検証できます。また、予想される有害事象（副作用）が有意に増加しないかも検証することができます。

4. 試験の方法

【対象となる患者さん】

この試験に参加していただくためには、いくつかの参加基準があります。

●試験にご参加いただける主な基準

- 1) WHO分類改訂第4版(2017)において*BCR-ABL1*を伴うBリンパ芽球性白血病/リンパ腫と診断された患者さん。
- 2) *BCR-ABL1*融合遺伝子陽性である。
- 3) 同意取得時15歳以上、65歳未満の患者さん。
- 4) 本疾患に対する抗悪性腫瘍薬による前治療がない。

- 5) ECOG PSが 0~3であること (注1)。
- 6) 主要臓器 (心、肝、腎、肺) の機能が保持されていること。
- 7) 試験参加について自発的意思で文書同意が患者本人から得られること。未成年者については本人と同時に代諾者の同意も合わせて得られていること。
- 8) 診断が患者さんに告知されていること。

●試験にご参加いただけない主な基準

- 1) 心疾患。
- 2) 肺線維症、間質性肺炎。
- 3) コントロール不良の糖尿病。
- 4) 生命を脅かしかねない、緊急措置が必要な感染症 (活動性の結核、非定型抗酸菌症を含む)。
- 5) HIV抗体陽性の場合。
- 6) HBs抗原陽性の場合。
- 7) ダサチニブの有害事象の発生頻度を増加させる可能性のある合併症を有する。
- 8) ポナチニブの有害事象の発生頻度を増加させる可能性のある合併症を有する。
- 9) 明らかな出血傾向を来す疾患 (抗凝固第Ⅷ因子抗体など) を有する場合。
- 10) 精神疾患を有する場合。
- 11) 活動性の重複癌を有する場合。
- 12) 妊娠中、授乳中の女性。
- 13) 研究責任医師、研究分担医師が本試験の参加について適切でないと判断した場合。

その他、いくつかの基準がありますが、診察や検査の結果から試験担当医師が判断しますので、詳しくは研究責任医師/担当医師にお尋ねください。

注1: 米国東海岸がん臨床試験グループEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) で設定された患者さんの状態 (Performance StatusPerformance Status) で、状態の良い0から4に分類されます。

【参加期間】

- ・ プリフェース (先行プレドニゾン療法) 7日、寛解導入療法28日、強化地固め療法31日を治療します。
- ・ 移植をされない患者さんには、地固め療法 (C1とC2) を繰り返します。地固め療法 (C1とC2) は3週間を4サイクルずつあります。地固め療法を終えると、4週間の維持療法を12コース実施します。

・移植をされる患者さんは、原則として最初の地固め療法(C1-1)以降に同種造血幹細胞移植を施行します。検査結果によっては移植後療法を5週間ごとに計10コース行います。

・その後も検査結果によって、移植後療法や維持療法を再開することもあります(補助療法といいます)。

研究全体の期間は6年と6ヵ月間です。

登録期間は3年間です。

観察(追跡)期間は研究開始から最終研究対象者登録後3年間です。

【参加人数】

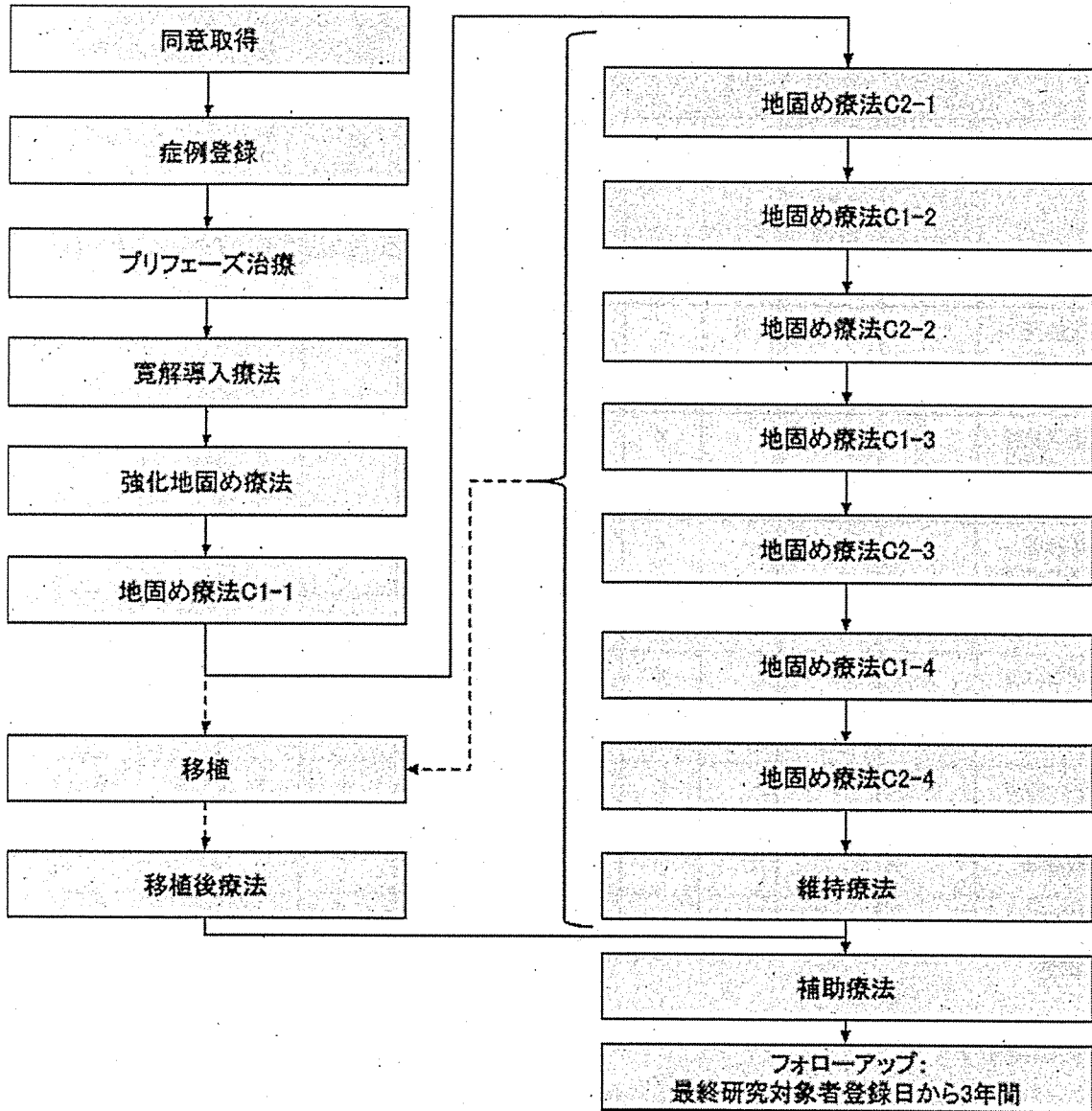
JALSGに参加する医療機関で90人ほどの患者さんに参加して頂く予定となっています。

【実施医療機関】

本試験に参加される実施医療機関は、公開データベースである臨床研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT) <https://jrct.niph.go.jp/>からご確認できます。

【スケジュール】

シエーマ



スケジュール表

評価日	スクリーニング	治療期間									追跡期間
	Day -14-1	プリフェース day7 (寛解導入 day1)	寛解導入 day15	寛解導入 day35	強化地固め day35	地固め C1-1, 2,3,4 day28	地固め C2-1, 2,3,4 day26	維持 3,6,9,12 コース後	移植 day30, 60, 100	補助療法	
同意の確認	X										
臨床検査(体温や血圧など)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生理学的検査(心電図など)	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
画像検査(レントゲンなど)	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
末梢血検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
好中球FISH	X			X	(X)						
骨髄検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
BCR-ABL1 遺伝子検査	X			X	X	X	X	X	X	X	X
症例登録	X										
試験治療		←	---	---	---	---	---	---	---	---	→

X: 実施

【試験治療】

(1) プリフェース (先行プレドニゾロン療法)

プリフェースとして60 mg/m²/日のプレドニゾロンが7日間投与されます。

薬剤名	投与量	投与方法	投与日
プレドニゾロン(PSL)	60 mg/m ²	内服	day 1-7

(2) 寛解導入療法 (Induction)

7日間の先行プレドニゾロン療法に続いて140 mgのダサチニブを1日1回朝食後に4週間服用していただきます。プレドニゾロンは寛解導入療法開始後2週間目から漸減されます。この治療ではこれまでの治療のように強力な化学療法を併用しないために比較的穏やかに白血病細胞を減らすことができます。ダサチニブ内服開始から15日目に白血病細胞が中枢神経系に入り込まないようにメトトレキサートという抗がん薬とデキサメタゾンというステロイドを腰の骨の隙間から脊髄腔内へ投与(髄注)します。この治療が終了する段階で血液学的完全

寛解（通常の血液・骨髄検査では白血病細胞が検出できない状態）に到達できたかどうかを検討します。

薬剤名	投与量	投与方法	投与日
プレドニゾロン(PSL)	60 mg/m ²	内服	day 1-14 漸減
ダサチニブ(DA)	140 mg/body	内服	day 1-28
メトトレキサート(MTX)	15 mg/body	髄注	day 15
デキサメタゾン(DEX)	4 mg/body	髄注	day 15

(3) 強化地固め療法 (Intensified consolidation)

寛解導入療法で到達した完全寛解状態をさらに強固なものとするために3種類（プレドニゾロンを入れて4剤）の抗がん薬とともに100 mgのダサチニブを1日1回朝食後に4週間服用していただきます。この治療では遺伝子検査でも白血病細胞が検出できないほどの状態を目指します。約7割の患者さんがこの目標を達成できると予測しています。強化地固め療法は後に行う造血幹細胞移植を除けば最も強力な治療となります。この化学療法の組み合わせはJALSGの専門医が長年使用してきたものですが、これまでの試験でも患者さんの5%程度の方に重篤な有害事象が起きました。よって、この試験ではダサチニブの特性を生かして寛解導入療法で白血病細胞が通常の検査で証明できない完全寛解状態としたうえで、さらに年齢層に従い化学療法の用量調節を行って強化地固め療法を実施する工夫をしました。この工夫で重篤な合併症を起こす患者さんを極力減らすことができると考えています。治療を開始する最初の日に脳などの中枢神経系白血病の予防目的で腰椎の脊髄腔内に抗癌剤の髄注が行われます。

薬剤名	投与量	投与方法	投与日
シクロフォスファミド(CPM)	1200 (*900) mg/m ²	点滴	day 1
ダウノルビシン(DNR)	45 (*30) mg/m ²	点滴	day 1, 2, 3
ビンクリスチン(VCR)	1.3 mg/m ² (最大 2 mg)	静注	day 1, 8, 15, 22
プレドニゾロン(PSL)	60 (*45) mg/m ²	内服	day 1-21 漸減
ダサチニブ(DA)	100 mg/body	内服	day 4-31
メトトレキサート	15 mg/body	髄注	day 1
デキサメタゾン	4 mg/body	髄注	day 1

(*): 60 歳以上 65 歳未満の患者さんに対する用量調節事項。

(4) 地固め療法 (Consolidation)

強化地固め療法までは、特に重要な初期治療ですが、これを終わると2種類の地固め療法(C1とC2)を繰り返します。地固め療法を繰り返すことで、体内に残存する白血病細胞をでき

るだけ減らします。全体の5～6割の患者さんが移植を受けると予測しますが、この患者さんは、移植の準備ができるまで、移植を受けない患者さんは、C1およびC2を交互にそれぞれ4回繰り返します。強化地固め療法後の遺伝子検査でも白血病細胞が検出できない状態になった場合は、ダサチニブをそのまま続けますが、遺伝子検査で白血病細胞が残っていた場合は、ダサチニブをポナチニブに変更します。

*ポナチニブ初回導入前スクリーニングには、全身状態、肝脾腫の有無などの理学的検査、バイタルサイン<体温、脈拍、呼吸数、血圧(座位)>、肝機能、腎機能、脂質などの血清生化学検査(Na、K、Cl、重炭酸塩、BUN、BS、Alb、Cr、Mg、P、Caなど)、血清TG、凝固系検査(PT、APTT)、心エコー(治療開始3週間以内)、心電図検査が行われます。

(4-1) 地固め療法C1

遺伝子検査でも白血病細胞が検出できない状態になった場合の地固め療法C1では、大量のメトトレキサートとシタラピンを投与したのちに、100 mgのダサチニブを1日1回朝食後に3週間服用していただきます。大量に投与したメトトレキサートが、適切に尿中に排泄されるように、前日から数日間水分負荷を行います。このために尿量が増え、また尿量を測定したりするために、十分な睡眠がとれなかったりする可能性があります。重要な治療であることをご理解ください。また、メトトレキサート投与終了から12時間後よりロイコボリン(血液中のメトトレキサートを中和する薬剤)を6時間毎に8回静注投与します。メトトレキサートが、十分体から除去できるか24時間毎に少なくとも3回は、血液中の濃度を測るために採血が行われます。第1日目から3日間、1日2回メチルプレドニゾロンを点滴投与します。治療を開始する最初の日に髄注が行われます。この治療の主な目的は、通常の抗がん薬では到達しにくい中枢神経系(脳・脊髄)へ大量の抗がん薬を投与することで、中枢神経系への白血病細胞の浸潤を抑えることにあります。

一方、遺伝子検査で白血病細胞の残存を確認した場合の地固め療法C1では、ダサチニブの代わりに30 mgのポナチニブを1日1回朝食後に3週間服用していただきます。ポナチニブ以外の薬剤は変更いたしません。

ダサチニブあるいはポナチニブの内服が終了してから1週間の休薬を置き、あらかじめ定めた開始基準を満たせば次の地固め療法C2を開始します。

薬剤名	投与量	投与方法	投与日
メトレキサート(MTX)	1,000 mg/m ²	点滴	day 1
シタラビン(Ara-C)	2,000 (*1,000) mg/m ² x 2	点滴	day 2, 3
メチルプレドニゾン(mPSL)	50 mg/body x 2	点滴	day 1, 2, 3
ダサチニブ(DA)	100 mg/body あるいは	内服	day 4-24
ポナチニブ(PN)	1. 遺伝子増幅検査で白血病細胞が残存していた場合	30 mg/body	内服 day 4-24
	2. すでにポナチニブを内服し遺伝子増幅検査で白血病細胞を認めない場合	15 mg/body	内服 day 4-24
メトレキサート	15 mg/body	髄注	day 1
デキサメサゾン	4 mg/body	髄注	day 1

(*)は60歳以上65歳未満の患者さんに対する容量調節事項。

(4-2) 地固め療法C2

地固め療法C2は、強化地固め療法と薬剤の選択が同じです。しかし、抗がん薬の投与回数を減らし、ダサチニブあるいはポナチニブの投与量と投与期間も短くして、負担を減らした治療となっています。ダサチニブ内服を続けて遺伝子検査でも白血病細胞が証明できない状態を維持している場合は、最初の日シクロホスファミド、ダウノルビシン、ビンクリスチンを点滴投与し、翌日から100 mgのダサチニブを1日1回朝食後に3週間服用していただきます。プレドニゾロンを7日間投与して1週間で漸減します。なお、治療を開始する最初の日髄注が行われます。すでにポナチニブに変更されていても、まだ遺伝子検査で白血病細胞が残存していた場合、またダサチニブ内服を続けていて遺伝子検査で白血病細胞が再出現した場合は、30 mgのポナチニブを1日1回朝食後に3週間服用していただきます。すでにポナチニブに変更されていて遺伝子検査でも白血病細胞が証明できない状態になった場合は、15 mgのポナチニブを1日1回朝食後に3週間服用していただきます。ポナチニブ以外の薬剤はダサチニブに併用する薬剤と同じです。

この治療の目的は、強化地固め療法で有効であった薬剤を再投与して、残存する白血病細胞を減らすことにあります。ダサチニブあるいはポナチニブの内服が終了してから1週間の休薬期間をおき、あらかじめ定めた開始基準を満たせば次の地固め療法2セット目のC1を開始します。

なお、地固め療法2セット目以降も遺伝子検査の結果によって、ダサチニブをポナチニブに変更、あるいはポナチニブの内服用量が変わります。基本は、ダサチニブ内服を継続して遺伝子検査で白血病細胞が再出現した場合は、30 mgのポナチニブを1日1回朝食後に服用に変更され、すでにポナチニブに変更されていても、その後遺伝子検査で白血病細胞が検

出できない状態になった場合は15 mgのボナチニブを1日1回朝食後に服用となります。

薬剤名	投与量	投与方法	投与日
シクロfosファミド(CPM)	1,200 mg/m ²	点滴	day 1
ダウノルビシン(DNR)	45 mg/m ²	点滴	day 1
ビンクリスチン(VCR)	1.3 mg/m ² (最大 2 mg)	静注	day 1
プレドニゾン(PSL)	60 mg/m ²	内服	day 1-7 漸減
ダサチニブ(DA)	100 mg/body	内服	day 2-22
	あるいは		
	1. 遺伝子検査で白血病細胞が残存していた場合		
ボナチニブ(PN)	30 mg/body	内服	day 2-22
	2. すでにボナチニブを内服し遺伝子検査で白血病細胞を認めない場合		
	15 mg/body	内服	day 2-22
メトレキサート	15 mg/body	髄注	day 1
デキサメタゾン	4 mg/body	髄注	day 1

(5) 維持療法 (Maintenance)

地固め療法C1と地固め療法C2を、4セット終了すると維持療法を開始します。最初の日にビンクリスチンを静注投与し、プレドニゾンを1週間内服していただきます。ダサチニブ内服を続けて、遺伝子検査でも白血病細胞が証明できない状態を維持している場合は、ダサチニブを100 mgを1日1回4週間服用していただきます。その後は、1週間の休薬期間をおいて同じ治療を、合計12サイクル繰り返して治療を終了します。すでにボナチニブに変更されていても、まだ遺伝子検査で白血病細胞が残存していた場合、またダサチニブ内服を続けていて遺伝子検査で白血病細胞が再出現した場合は、30 mgのボナチニブを1日1回朝食後に4週間服用していただきます。すでにボナチニブに変更されていて、遺伝子検査で白血病細胞が証明できない状態になった場合は、15 mgのボナチニブを1日1回朝食後に4週間服用していただきます。ボナチニブ以外の薬剤は、ダサチニブに併用する薬剤と同じです。

なお、維持療法中も遺伝子検査の結果によってダサチニブをボナチニブに変更、あるいは、ボナチニブの内服用量が変わります。基本は、ダサチニブ内服を継続していて遺伝子検査で白血病細胞が再出現した場合は、30 mgのボナチニブを1日1回朝食後に服用に変更されます。すでにボナチニブに変更されていて、その後遺伝子検査で白血病細胞が証明できない状態になった場合は、15 mgのボナチニブを1日1回朝食後に服用となります。

維持療法は外来で実施します。12サイクルの維持療法を終了後に治療を継続する場合がありますが、詳細は少し後の「(8) 予定治療後の治療 (補助療法)」に書かれています。維持療法の治療と検査スケジュールを以下に示します。12コースのうちの3回 (3、6、9、12コー

ス終了時) で骨髄検査を行います。

薬剤名	投与量	投与方法	投与日
ビンクリスチン(VCR)	1.3 mg/m ² (最大 2 mg)	静注	day 1
プレドニゾン(PSL)	60 mg/m ²	内服	day 1-7 漸減
ダサチニブ(DA)	100 mg/body あるいは	内服	day 1-28
ポナチニブ(PN)	1. 遺伝子検査で白血病細胞が残存していた場合		
	30 mg/body	内服	day 1-28
	2. すでにポナチニブを内服し遺伝子検査で白血病細胞を認めない場合		
	15 mg/body	内服	day 1-28

(6) 造血幹細胞移植

これまでPh+ALLの治療では、化学療法にイマチニブあるいはダサチニブを併用しただけでは治癒を望むことは難しく、造血幹細胞移植が重要な役割を果たしています。本試験では、ダサチニブで治療を開始後治療反応の悪い患者さんには、ポナチニブに替えて効果をあげられると考えていますが、まだ造血幹細胞移植をしなくてもよいという根拠となるデータがありません。この試験では、従来標準的とされてきた同胞間、非血縁者間移植だけでなく、ここ数年成績の向上が認められる臍帯血移植も行うことが可能です。また、通常の骨髄移植が、合併症のためや高い年齢のために実施できない場合は、移植前処置を弱めた骨髄非破壊的移植を行うことも可能です。実際の移植法については、各病院の判断に任せられます。担当医師と十分に協議して移植方法を決定してください。

(7) 移植後治療

移植後のダサチニブあるいはポナチニブの投与については、どんな状態の時に、どのような方法で投与すべきか確立していません。しかし、臨床試験外の臨床現場では、多くの医師は遺伝子検査でBCR-ABL1が検出されると、血液学的再発を防ぐためにチロシンキナーゼ阻害薬の投与を考えます。

この試験では、次に説明するように、複数の臨床試験と少数のダサチニブ投与経験の報告などから適当と考えられる投与方法を実施します。これまでの報告では、移植前の遺伝子検査でわずかな白血病細胞が残っていることが確認された患者さんは、移植後も再発する可能性が高いことが報告されています。イマチニブを移植後に投与した報告では、再発率が減り、生存率が伸びることを示す報告があります。BCR-ABL1抑制効果が高いダサチニブあるいはポナチニブを使用した場合には、より高い抗腫瘍効果が期待されるものの、移植後という特殊な状態で、どの程度の効果が実際に得られるのか、また、さまざまな合併症が起こり得る移植後の状態で、ダサチニブあるいはポナチニブを継続的に服用していただくのに適当な投与

量が、何mgなのか十分な報告がありません。ダサチニブの場合は、1日50 mg前後が妥当であり、多くても100 mgと推定されるために、ダサチニブの服用をしていただく場合には1日50 mgで開始し、有害事象(副作用)の有無で増減して、患者さんに適した投与量を決めていきます。内服が可能であれば、4週間投与を10回繰り返します。一方、ポナチニブについては、ダサチニブよりさらに情報は少ないため、服用していただく場合は、最小用量である1日15 mgで開始し、有害事象(副作用)の有無で増減して、患者さんに適した投与量を決めていきます。ダサチニブあるいはポナチニブの有害事象(副作用)以外では、移植後の合併症であるGVHD(移植した造血細胞が作るリンパ球が患者さんを攻撃する病態)の悪化に注意が必要です。

(8) 予定治療後の治療(補助療法)

予定された治療が終了した時点で、わずかな白血病細胞がなお残存している場合には、治療を継続していただくことになります。白血病細胞が少数でも残存する状態で治療を終了することは、早晚増悪を来す可能性が高いためです。ただし、その場合でも白血病細胞の増加が確実になってくれば、各病院の判断で治療法の変更が行われます。また、ポナチニブに変更された場合、ポナチニブ内服開始日から1年間はポナチニブ服用を続けていただきます。

(9) ダサチニブおよびポナチニブ不耐容における対処法

チロシンキナーゼ阻害薬の有害事象(副作用)で、効果が認められているのに服用が困難になることを「不耐容」と言います。ダサチニブおよびポナチニブは、それぞれ有害事象(副作用)の特徴が異なるため、本試験では強化地固め療法以降「不耐容」が出現した場合に以下のような対処を行います。

①ダサチニブ投与例でダサチニブ特有の有害事象で投与が出来ない場合(ダサチニブ不耐容)は、遺伝子検査の結果にかかわらず、ポナチニブへの変更が許容されます。

②ポナチニブに変更された患者さんにおいても、ポナチニブ特有の有害事象で投与が出来ない場合(ポナチニブ不耐容)は、ダサチニブ投与に戻すことができます。

また、ダサチニブ、ポナチニブ両薬剤に対して「不耐容」となった場合は、同じチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブに変更する場合があります。

(10) 治療中に実施される染色体検査の中央判定(セントラルレビュー)

染色体検査にて付加的異常を調べるために染色体検査の結果をセントラルレビューします。担当医師によって染色体検査結果のコピーを個人が特定されないようにして中央判定する施設へ送付します。採取時期は以下の通りです。

1. 本試験治療前

2. 寛解導入療法後

3. 強化地固め療法後（寛解導入療法後に染色体異常が残存していた場合）

4. 再発した場合は再発時

(11) 治療中に実施される*ABL1*変異解析

本試験では遺伝子解析(*ABL1*変異解析)を本試験の研究費で実施する予定です。この検査によって*ABL1*遺伝子にダサチニブあるいはポナチニブとの反応を低下させるような異常がないかを調べます。*ABL1*変異解析の採血または骨髄検査のポイントは、強化地固め療法以降にダサチニブをポナチニブに変更するとき、遺伝子検査で*BCR-ABL1*が増加したとき、血液学的再発を認めたとき、のいずれかになります。また、*ABL1*遺伝子の異常以外の遺伝子異常に関わることがあるために、同意をいただいた患者さんについては、後で説明する遺伝子を網羅的に調べる検査（網羅的遺伝子解析）も予定しています。なお、網羅的遺伝子解析の同意が得られた患者さんでは、上記の*ABL1*変異解析検査で*ABL1*変異が認められた場合、あるいは強化地固め療法後でも血液学的完全寛解に達しなかった場合に、登録後治療開始前に保存された試料でも*ABL1*変異解析を行う予定です。*ABL1*変異解析後の試料について、RQ-PCR、*ABL1*変異解析を再検する必要がある場合のために試料を保管させて頂きたいと思います。

【網羅的遺伝子解析（探索的研究）について】

(1) 白血病細胞の網羅的遺伝子解析

ヒトの体をつくる細胞は主に蛋白質で構成されています。この蛋白質は、細胞の核の中にある染色体の中に畳み込まれた遺伝子（デオキシリボ核酸；DNA）がいわば設計図となって産生されます。DNAは、蛋白質の設計図の書かれたエクソンと呼ばれる部分とふたつのエクソンを継ぐイントロンと呼ばれる部分からできています。イントロンは、遺伝子が使われることの制御に関わる部分もありますが、多くはまだ十分に機能が分かっていません。ヒトには約2万2千個の遺伝子があります。これらの遺伝子は、いろいろな制御を受けて約5～7倍の数の中間の遺伝子産物が産生されます。リボ核酸（RNA）は、蛋白質を合成する情報を主に持つ遺伝子ですが、これに従って最終的に蛋白質が製造されます。

ヒトの遺伝情報は、C、G、A、そしてTの4種類の塩基の組み合わせ（塩基配列）で決められています。ヒトの遺伝子の塩基配列は一定ではなくバラつきがあり、たとえば、蛋白質をつくる重要な部分にバラつきがあれば先天的な病気になったり、病気を起こすようなものでなくても、個人差や人種差に影響したりします。また、生まれてから起きた病気に対する反応や、その治療に使用する薬剤の代謝にもかかわることがわかっています。このバラつきの頻度が人口の1%以上の場合には、「遺伝子多型」、それに対して、1%以下の場合には、「変異」と定義されることが多いですが、現在まだその定義には混乱があります。この遺伝子多型のなかに、一塩基多型（SNP）と呼ばれるものがあり、ヒトの遺伝子の中に300～1500塩基ごとに散在して合計約300万個にもなります。SNPを解析することで、遺伝子の全体的異常が把握

できたり、遺伝子の差に基づく疾患の起きやすさの違いや薬剤の感受性の違いとの関係などを明らかにすることができたりすると考えられています。

患者さんの病気であるPh+ALLのように、一部の白血病は単一の遺伝子異常が主な役割をしていることがわかっていますが、まだ、原因遺伝子が見つからない白血病も残されています。単一の遺伝子が発症の原因であることがわかっても、患者さん毎の臨床症状の違い、薬剤への効果の違い、あるいは再発の仕組みなどわからないことが非常にたくさんあり、蛋白質になるまでの多数の中間遺伝子が関わっている可能性が指摘されています。

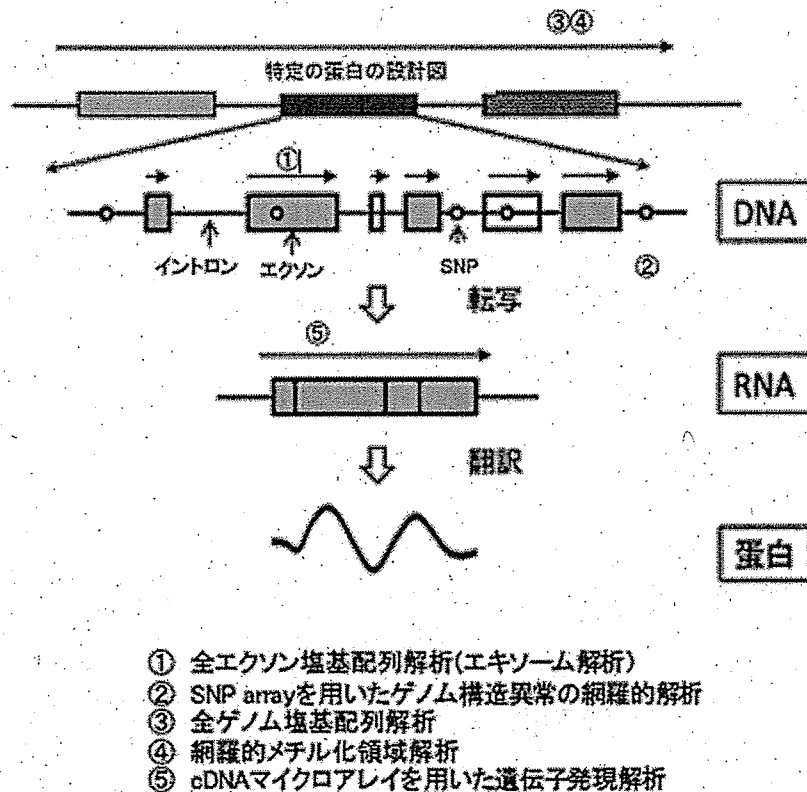


図3. 遺伝子から蛋白質ができるまでの流れと遺伝子解析の種類

(2) 白血病細胞の網羅的遺伝子解析に用いる試料採取のお願い

私たちJALSGは、臨床研究で白血病に対する最善の治療法を開発する努力をするとともに、白血病にかかわる遺伝子の異常を、図3に示す方法で網羅的に調べる計画にも参加しています。一定の適格条件を満たし一定の計画的治療を行った患者さんたちの腫瘍細胞の遺伝情報は極めて貴重と考えています。そこでJALSGの臨床研究に参加される患者さんには腫瘍細胞の遺伝子を保存しておいて網羅的遺伝子解析に備えることをお願いしています。この際には腫瘍細胞の遺伝子と比較のための正常細胞の遺伝子が必要となります。また、残念ながら再発した場合には再発した腫瘍細胞の遺伝子も再発原因を探るために必要となります。こうした遺伝子の取り扱いについては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従っています。

採取の時期	腫瘍細胞	正常細胞	備考
症例登録後	骨髄：1mL×2本 あるいは 末梢血：7mL×2本※		
血液学的完全寛解時		末梢血：7mL×2本※	強化地固め療法後
非寛解時		頬粘膜細胞：	強化地固め療法後
血液学的再発時	骨髄：1mL×2本 あるいは 末梢血：7mL×2本※		血液学的再発後

※白血球数が5,000～10,000/mm³では3本、5,000/mm³未満では4本採取します。

具体的には、初発時の治療前、治療後の完全寛解状態に試料を収集します。寛解にならなかった場合や再発した場合にも試料をいただきます。骨髄液であれば2mL、血液であれば7mLを2本に分けて採取させていただきます。正常細胞が血液で採取できない場合や寛解にならなかった場合は頬の内側の粘膜細胞を採取させていただくことがあるかもしれません。少量とはいえ特別の試料採取をお願いすることになります。通常は他の検査と同時に採取を行って患者さんへの身体的負担を最小限とする予定です。またこれに伴う患者さんへの費用負担は全くありませんのでご安心下さい。解析にあたってはデータと個人が特定できない（匿名化）状況で他の研究部門で実施されます。解析結果は全体として公表されることがあっても個人が特定出来る情報として公表することはありません。

なお、本試験の遺伝子解析研究では、あなたに生まれつき持った遺伝子変異（生殖細胞系列変異）がないかを調べることを目的としていません。しかし、解析対象とする遺伝子には、生まれつき持った遺伝子変異と白血病との関連が報告されている遺伝子や、米国遺伝学会のガイドラインで遺伝性疾患との関連があるために患者さんに解析結果をお知らせすることが推奨されている遺伝子が含まれます。これら二次的所見（生殖細胞系列変異）の可能性が見つかった場合、その結果の報告については、あなたのご希望に応じて対応致します。結果をお伝えすることも可能ですし、お伝えしないことも可能です。結果をお伝えする場合には必要に応じて遺伝カウンセリング外来を紹介いたします。また、生殖細胞系列変異の結果をお聞きになりたくないとした場合であっても、今後の医学研究の進歩によって、見つかった遺伝子変異が命に重大な影響を与えることが明らかとなり、かつ対処法があるとされた場合には、認定臨床研究審査委員会の助言をもとにして、再度あなたに遺伝子変異の結果を知りたくないか相談させていただく可能性があります。再確認後もあなたが生まれつき持った遺伝

子変異の結果を知りたくないとした場合はお伝えしません。再確認後に知りたいとなった場合は遺伝カウンセリング外来を紹介いたします。

さらに、結果をお聞きになりたい場合でも、白血病の状態等により、結果を直接聞くことができなくなる可能性があります。このような場合に備え、遺伝子変異結果をあなたの代わりにお伝えして良いご家族（血縁者、配偶者）又は代理人のお名前、ご連絡先（住所、電話番号など）をご記載下さい。ご記載頂く「遺伝子変異結果をお伝えしてよいご家族（血縁者、配偶者）または代理人」は試験参加後も随時変更が可能ですので、その際は担当医にご相談下さい。遺伝子変異結果をお伝えしてよいご家族または代理人の方にも結果をお伝えして良いか、文書で同意をいただきます。

(3) 探索的研究の参加について

この探索的研究に参加するかどうかは、患者さんの自由意思で決めていただくものであり、強制ではありません。また、探索的研究に参加いただかなくとも本試験自体への参加は可能です。いったん同意されたのちに研究への参加あるいは試料保存の同意を取り消される場合には、いつでも担当医師に申し出ていただければ、その後の患者さんの病気の治療に影響することなく試料の破棄を行います。この探索的研究に参加していただける場合は、「同意書」にご自身で署名をお願いいたします。

(4) 探索的研究の解析予定施設

網羅的遺伝子解析は以下の施設を中心に行われる予定です。

1) 名古屋大学大学院

医学系研究科血液・腫瘍内科 責任者：清井 仁 教授

2) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

臨床研究センター 高度診断 研究部 責任者：真田昌 部長

臨床研究事業部生体情報解析室 責任者：安田貴彦 室長

(5) 遺伝子解析結果の公的データベースへの登録と公開

近年、研究で得られたデータをより多くの研究者と共有できるようにするため、セキュリティが頑強な公的なデータベースにデータを登録する取り組みが進んでいます。解析されたデータが、公的データベースを介して研究者に利用されることによって、新しい技術の開発が進むとともに、様々ながんについて、今まで不可能であった疾患の原因の解明や治療法・予防法の確立が早まる可能性が期待できるためです。

そこで、本試験の解析で得られたデータは、他のがん研究者にとっても、大変重要なデータとなるため、氏名など個人情報が特定できないように匿名化した上で、解析されたデータを公的なデータベースに登録されることがあります。現在、登録を予定しているデータベース

は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)が運営する、バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)です(東京都千代田区)。NBDCにデータを登録する際には、データを2種類に分けて取り扱います。

- 1) 多くの患者さんのデータを集計した結果は、研究者一般に広く公開します。
- 2) 個人ごとの詳しいデータについては、科学的観点と個人情報保護のための体制などについて厳正な審査を受けて、承認された研究者にのみ、利用を許可します。その場合、本試験では、大切なデータが、がんの解明に役立つ研究にのみ利用されます。NBDCの運営状況やNBDCから公開されているデータの内容をお知りになりたい場合には、下記のウェブサイトをご覧ください。

NBDC ヒトデータベース <http://humandbs.biosciencedbc.jp/>

(6) 網羅的遺伝子解析についての問い合わせ

遺伝子解析を含む研究に参加することに不安などがあり相談を希望される場合は担当医師あるいは当院での研究責任医師にお申し出ください。遺伝カウンセリングの資格を有する担当者を紹介する場合があります。

5. 予想される利益と不利益

【予測される利益】

この試験に参加することにより、Ph+ALLに対するこれまで行われてきた治療体系に比べて、高い治療効果が得られると期待しています。ただし、基本的には保険診療として行われる治療であるため、特別な診療上および経済上の利益はありません。

【予測される不利益】

JALSG Ph+ALL202試験、Ph+ALL208試験、Ph+ALL213試験の研究成果を基礎に、海外の情報も総合して慎重に計画したのですが、従来の治療法での成績を下回る可能性や、予想より強い毒性が生じるなど安全性が確保出来ない可能性が全くないとは言い切れません。通常診療以上に採血が必要である可能性もあります。私たちはそれらの可能性を最小限にするために、さらに、試験中も患者さんの不利益が最小になるよう最大の努力をいたします。

6. これまでに分かっている主な副作用について

有害事象

試験治療を患者さんに行ったときに起こった、あらゆる好ましくない症状や病気の徴候、臨床検査値の変化を「有害事象」といい、使用した薬との関連性は問いません。そのため、「有害事象」には「使用した薬が原因である」、「使用した薬が原因と疑われる」もの以外

に「使用した薬とは関連がない」ものが含まれます。有害事象の中で「使用した薬が原因である」もしくは「使用した薬が原因と疑われる」と判断された事象を「副作用」といいます。

以下に、主な副作用をお示しします。なお、詳細かつ最新の副作用情報は、以下の薬剤添付文書(http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)よりご確認ください。

試験期間中に異常を感じられた場合には、どんなことでも結構ですから、まず担当医や看護師、薬剤師にお伝えください。

●ダサチニブ

重大な副作用	主な副作用
1) 骨髄抑制：汎血球減少 (0.9%)，白血球減少 (21.5%)，好中球減少 (34.3%)，血小板減少 (34.0%)，貧血 (16%) 2) 出血 (脳出血・硬膜下出血，消化管出血)：脳出血・硬膜下出血 (0.8%)，消化管出血 (3.3%) 3) 体液貯留 (胸水，肺水腫，心嚢液貯留，腹水，全身性浮腫等)：胸水 (17.3%)，肺水腫 (0.6%)，心嚢液貯留 (3.0%)，腹水 (0.3%)，全身性浮腫 (3.5%) 4) 感染症：肺炎 (1.8%)，敗血症 (0.3%) 5) 間質性肺疾患 (0.9%) 6) 腫瘍崩壊症候群 (0.9%) 7) 心電図QT延長 (2.7%) 8) 心不全 (0.6%)，心筋梗塞 (0.2%) 9) 急性腎不全 (0.3%) 10) 肺動脈性肺高血圧症 (頻度不明)	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者さんに行われた国内の臨床試験の結果に基づく。本剤 (初回用量50 mg, 70 mg又は90 mg 1日2回, 100 mg 1日1回) の投与を受けた白血病の患者77例の成績を以下に示します。 20%以上の患者にみられた副作用は，血小板数減少58例 (75.3%)，好中球数減少57例 (74.0%)，白血球数減少50例 (64.9%)，リンパ球数減少45例 (58.4%)，ALT (GPT) 増加40例 (51.9%)，LDH増加39例 (50.6%)，AST (GOT) 増加37例 (48.1%)，下痢36例 (46.8%)，貧血34例 (44.2%)，胸水32例 (41.6%)，発疹31例 (40.3%)，頭痛，発熱各30例 (39.0%)，血中リン減少29例 (37.7%)，CK (CPK) 増加，ヘモグロビン減少，赤血球数減少各28例 (36.4%)，ヘマトクリット減少26例 (33.8%)，倦怠感，咳嗽各25例 (32.5%)，尿中蛋白陽性24例 (31.2%)，血中アルブミン減少23例 (29.9%)，鼻咽頭炎， γ -GTP増加各22例 (28.

	6%) , 浮腫, 便秘, 悪心, ALP増加各20例 (26.0%) , 体重増加18例 (23.4%) , 筋痛17例 (22.1%) , CD4リンパ球減少, 血中尿酸増加, 総蛋白減少, 尿中血陽性各16例 (20.8%) でした。
--	--

●ポナチニブ

重大な副作用	主な副作用
<p>1) 冠動脈疾患(3.3%) : 心筋梗塞(1.6%)、狭心症(0.9%)、急性冠症候群(0.4%)、心筋虚血(0.4%)、不安定狭心症(頻度不明)等</p> <p>2) 脳血管障害(2.9%) : 脳梗塞(1.1%)、脳血管発作(0.9%)、脳動脈狭窄(0.4%)、一過性脳虚血発作(0.2%)、大脳動脈狭窄(0.2%)、脳虚血(0.2%)、脳幹梗塞(頻度不明)等</p> <p>3) 末梢動脈閉塞性疾患(2.9%) : 間欠性跛行(1.3%)、末梢動脈狭窄(0.4%)、四肢壊死(0.2%)、網膜動脈閉塞症(0.2%)、腎動脈狭窄(頻度不明)等</p> <p>4) 静脈血栓塞栓症(1.8%) : 網膜静脈血栓症(0.7%)、深部静脈血栓症(0.4%)、肺塞栓症(0.4%)、静脈塞症(0.2%)等</p> <p>5) 骨髄抑制(47.4%) : 血小板数減少(37.6%)、好中球数減少(19.8%)、貧血(14.5%)、白血球数減少(4.2%)、汎血球減少症(1.8%)、発熱性好中球減少症(1.6%)、リンパ球数減少(1.3%)、骨髄機能不全(0.2%)等</p> <p>6) 高血圧(12.5%) : 高血圧クライゼ(頻度不明)</p> <p>7) 肝機能障害(16.9%) : ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビン、γ-GTP等の上昇を伴う肝機能障害(16.9%)、黄疸(0.4%)、肝不全(頻度不明)</p>	<p>前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病を対象とした国内第I/II相試験において、本剤が投与された35例中、34例(97.1%)に副作用が認められました。主な副作用は、発熱17例(48.6%)、血小板数減少16例(45.7%)、高血圧13例(37.1%)、リパーゼ増加11例(31.4%)、好中球数減少10例(28.6%)、発疹9例(25.7%)、皮膚乾燥9例(25.7%)、ALT(GPT)増加8例(22.9%)、AST(GOT)増加8例(22.9%)、便秘6例(17.1%)、γ-GTP増加6例(17.1%)、白血球数減少6例(17.1%)、薬疹6例(17.1%)、筋肉痛5例(14.3%)、血中ALP増加5例(14.3%)、末梢性浮腫4例(11.4%)、発熱性好中球減少症4例(11.4%)でした。(承認時)</p> <p>前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病を対象とした海外第II相試験において、本剤が投与された449例中、419例(93.3%)に副作用が認められました。主な副作用は、血小板数減少169例(37.6%)、発疹159例(35.4%)、皮膚乾燥145例(32.3%)、腹痛105例(23.4%)、好中球減少89例(19.8%)、頭痛88例(19.8%)</p>

<p>8) 膝炎(6.5%)</p> <p>9) 体液貯留(10.9%)：末梢性浮腫(6.0%)、胸水(4.0%) 心嚢液貯留(2.4%)、肺うっ血(0.2%)、肺水腫(頻度不明)等</p> <p>10) 感染症(11.8%)：肺炎(1.6%)、敗血症(0.9%)等</p> <p>11) 重度の皮膚障害(1.8%)：剥脱性皮膚炎(1.1%)、多形紅斑(0.9%)等</p> <p>12) 出血(2.2%)：鼻出血(2.2%)、胃腸出血(0.2%)、咽頭出血(0.2%)、出血性胃炎(0.2%)、硬膜下血腫(頻度不明)、性器出血(頻度不明)等</p> <p>13) 心不全(1.8%)、うっ血性心不全(0.9%)</p> <p>14) 不整脈(4.0%)：心房細動(1.8%)、QT間隔延長(0.9%)、徐脈(0.9%)、頻脈(0.4%)、心室性不整脈(0.2%)、心停止(0.2%)、房室ブロック(頻度不明)等</p> <p>15) 腫瘍崩壊症候群(0.2%)</p> <p>16) ニューロパチー(2.9%)：末梢性ニューロパチー(2.0%)、末梢性感覚ニューロパチー(0.4%)、多発ニューロパチー(0.2%)、末梢性運動ニューロパチー(0.2%)、末梢性感覚運動ニューロパチー(0.2%)等</p> <p>17) 肺高血圧症(1.3%)</p>	<p>6%)、リパーゼ増加86例(19.2%)、疲労79例(17.6%)、便秘74例(16.5%)、筋肉痛74例(16.5%)、関節痛72例(16.0%)、悪心65例(14.5%)、貧血63例(14.0%)、ALT(GPT)増加57例(12.7%)、高血圧56例(12.5%)、AST(GOT)増加46例(10.2%)でした。(承認時)</p> <p>副作用の頻度については、海外第II相試験の成績に基づき記載しました。また、当該試験以外で報告された副作用については頻度不明としました。</p>
--	---

●イマチニブ

重大な副作用	その他の副作用
<p>1) 骨髄抑制：汎血球減少(1%未満)、白血球減少(35%未満)、好中球減少(25%未満)、血小板減少、貧血(各30%未満)</p> <p>2) 出血(脳出血、硬膜下出血)(いずれも頻度不明)</p> <p>3) 消化管出血(1%未満)、胃前庭部毛細血管拡張症(頻度不明)</p>	<p>1) 皮膚：挫創、乾癬悪化、水疱性皮疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet病)、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、偽性ポルフィリン症(頻度不明)、発疹(5%以上)、紅斑、脱毛、湿疹、そう痒(1%~5%未満)、角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、带状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、</p>

<p>4) 消化管穿孔、腫瘍出血 (各1 %未満)</p> <p>5) 肝機能障害 (10%未満)、黄疸 (1 %未満)、肝不全 (頻度不明)</p> <p>6) 重篤な体液貯留 (胸水、腹水：各5 %未満、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全：各1 %未満、心タンポナーデ：頻度不明)</p> <p>7) 感染症：肺炎 (5 %未満)、敗血症 (1 %未満)</p> <p>8) 重篤な腎障害 (5 %未満)</p> <p>9) 間質性肺炎 (5 %未満)、肺線維症 (頻度不明)</p> <p>10) 重篤な皮膚症状：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも頻度不明)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎 (各1 %未満)</p> <p>11) ショック、アナフィラキシー (1 %未満)</p> <p>12) 心膜炎 (頻度不明)</p> <p>13) 脳浮腫、頭蓋内圧上昇 (いずれも頻度不明)</p> <p>14) 麻痺性イレウス (頻度不明)</p> <p>15) 血栓症、塞栓症 (いずれも頻度不明)</p> <p>16) 横紋筋融解症 (頻度不明)</p> <p>17) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)</p> <p>18) 肺高血圧症 (頻度不明)</p>	<p>皮膚色素脱失、光線過敏性反応 (1%未満)</p> <p>2) 精神神経系：リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神 (頻度不明)、頭痛 (1%~5%未満)、感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠 (1%未満)</p> <p>3) 眼：網膜出血、眼刺激、眼乾燥、黄斑浮腫、乳頭浮腫、緑内障、硝子体出血 (頻度不明)、流涙増加 (1%~5%未満)、眼のそう痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血 (1%未満)</p> <p>4) 筋・骨格系：坐骨神経痛、関節炎、投与中止に伴う筋骨格系疼痛 (頻度不明)、筋痙攣 (5%以上)、関節痛、筋肉痛 (1%~5%未満)、骨痛、関節・筋のこわばり、筋痙直、腰痛、関節腫脹、筋力低下 (1%未満)</p> <p>5) 消化器：逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、嚥下障害 (頻度不明)、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振 (5%以上)、心窩部痛、腹部膨満、腹部不快感、腹痛、鼓腸放屁、味覚異常、口内炎 (1%~5%未満)、口渇、腭炎、消化管潰瘍、口腔アフタ、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ (1%未満)</p> <p>6) 肝臓：LDH低下 (頻度不明)、LDH、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP上昇 (5%以上)、総ビリルビン上昇 (1%~5%未満)</p> <p>7) 呼吸器：咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血 (1%未満)</p> <p>8) 血液：リンパ球減少症、好酸球増多症 (5%以上)、白血球増多 (1%~5%未満)、血小板増多 (1%未満)</p> <p>9) 血管障害：末梢冷感 (頻度不明)、血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下 (1%未満)</p> <p>10) 腎臓：腎臓痛、頻尿、尿沈渣異常、尿中ウロビリノーゲン増加 (頻度不明)、BUN上昇、血清クレアチニン上昇 (1%~5%未満)、尿潜血、尿蛋白 (1%未満)</p> <p>11) 浮腫：表在性浮腫 (眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫等)、下肢浮腫 (5%以上)、全身浮腫 (1%~5%未満)、男性性器浮腫 (1%未満)</p> <p>12) 生殖器：乳房腫大、乳頭痛、性的不能 (頻度不明)、女性化乳房、月経過多 (1%未満)</p> <p>13) 臨床検査：ACTH上昇、TSH上昇、血清リン上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTTの延長、フィブリノーゲン増加、FDP上昇、低マグネシウム血症 (頻度不明)、血清カリウム低下、血清リン低下、血清アルブミン低下 (5%以上)、血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低</p>
---	---

	下、血糖値上昇、CK (CPK) 上昇 (1%~5%未満)、フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇 (1%未満) 14) その他：頻脈、痛風、悪寒、寝汗 (頻度不明)、けん怠感 (5%以上)、発熱、疲労感、体重増加 (1%~5%未満)、発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力 (感)、難聴、胸痛、動悸 (1%未満)
--	--

●シタラビン

重大な副作用	その他の副作用
1) 汎血球減少 (頻度不明)	1) 発疹等 (5%未満)
2) 白血球減少 (12.9%)	2) 脱毛 (症)
3) 血小板減少 (4.0%)	3) 有痛性紅斑 (頻度不明)
4) 貧血 (1.8%)	4) 悪心・嘔吐、食欲不振 (10~20%未満)
5) 網赤血球減少 (頻度不明)	5) 腹痛・下痢 (5~10%未満)
6) 巨赤芽球様細胞の発現 (頻度不明) 等	6) 口内炎等 (5%未満)
7) ショック (頻度不明)	7) 倦怠感、頭痛等 (5%未満)
8) 消化管障害 (頻度不明)	8) 肝障害 (5%未満)
9) 急性呼吸促迫症候群 (頻度不明)	9) 腎機能異常 (頻度不明)
10) 間質性肺炎 (頻度不明)	10) 発熱 (5%未満)
11) 急性心膜炎 (頻度不明)	11) 結膜炎
12) 心嚢液貯留 (頻度不明)	12) 血栓性静脈炎 (頻度不明)
13) 脳症 (白質脳症を含む)	
14) 中枢神経系障害 (頻度不明)	

●シクロホスファミド

重大な副作用	その他の副作用
1) ショック, アナフィラキシー (頻度不明)	1) 肝機能異常, 黄疸 (5%未満), コリンエステラーゼ低下 (頻度不明)
2) 骨髄抑制 (頻度不明)	2) 腎臓蛋白尿, 浮腫 (5%未満)
3) 出血性膀胱炎, 排尿障害 (頻度不明)	3) 消化器, 悪心・嘔吐 (5%以上), 口渇, 潰瘍性口内炎, 腹痛, 便秘, 下痢 (5%未
4) イレウス, 胃腸出血 (5%未満)	

<p>5)間質性肺炎, 肺線維症 (頻度不明)</p> <p>6)心筋障害, 心不全 (5%未満), 心タンポナーデ, 心膜炎 (頻度不明)</p> <p>7)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)</p> <p>8)中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)</p> <p>9)肝機能障害, 黄疸 (頻度不明)</p> <p>10)急性腎不全 (頻度不明)</p> <p>11)横紋筋融解症 (頻度不明)</p>	<p>満), 食欲不振, 味覚異常, 胸やけ, おくび, 腹部膨満感 (頻度不明)</p> <p>4)過敏症, 発疹 (5%未満)</p> <p>5)皮膚, 脱毛 (5%以上), 皮膚炎, 色素沈着, 爪の変形・変色 (5%未満)</p> <p>6)精神神経系, 頭痛, 眩暈, 不眠, 運動失調 (5%未満), 倦怠感 (頻度不明)</p> <p>7)呼吸器肺水腫, 鼻道刺激感 (頻度不明)</p> <p>8)循環器, 心電図異常, 心悸亢進, 低血圧 (5%未満), 血圧上昇 (頻度不明)</p> <p>9)内分泌系, 副腎皮質機能不全 (5%未満), 甲状腺機能亢進 (頻度不明)</p> <p>10)性腺, 無月経無精子症 (5%未満), 卵巣機能不全 (頻度不明)</p> <p>11)その他, 発熱, 注射時熱感, 局所痛, CK (CPK) 上昇 (5%未満), 創傷の治癒遅延, 高血糖, 低ナトリウム血症 (頻度不明)</p> <p>脈炎 (頻度不明)</p>
---	---

●デキサメタゾン

重大な副作用	その他の副作用
<p>1)ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)</p> <p>2)誘発感染症、感染症の増悪 (いずれも頻度不明)</p> <p>3)続発性副腎皮質機能不全、糖尿病 (いずれも頻度不明)</p> <p>4)消化性潰瘍、消化管穿孔、膵炎 (いずれも頻度不明)</p> <p>5)精神変調、うつ状態、痙攣 (いずれも頻度不明)</p> <p>6)骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無</p>	<p>1)内分泌：月経異常 (頻度不明)</p> <p>2)消化器：下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進 (頻度不明)</p> <p>3)精神神経系：多幸症、不眠、頭痛、めまい (頻度不明)</p> <p>4)筋・骨格：筋肉痛、関節痛 (頻度不明)</p> <p>5)投与部位 (頻度不明)</p> <p>関節腔内投与： 関節の不安定化が起こることがありますので、このような症状があらわれた場合に</p>

<p>菌性壊死、ミオパシー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折 (いずれも頻度不明)</p> <p>7) 緑内障、後嚢白内障 (いずれも頻度不明)</p> <p>8) 血栓塞栓症 (頻度不明)</p> <p>9) 喘息発作 (頻度不明)</p>	<p>は、投与を中止します。これらの症状は投与直後に患部を強く動かすと起こりやすいとされていますので、投与後はしばらく安静にします。また、疼痛・腫脹・圧痛の増悪が起こることがあります。</p> <p>筋肉内又は皮内投与： 局所に組織の萎縮による陥没が起こることがあります。</p> <p>6) 脂質・蛋白質代謝：満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝 (頻度不明)</p> <p>7) 体液・電解質：浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス (頻度不明)</p> <p>8) 眼：中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出 (頻度不明)</p> <p>9) 血液：白血球増多 (頻度不明)</p> <p>10) 皮膚：痤瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、癢痒、発汗異常、顔面紅斑、紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎 (頻度不明)</p> <p>11) その他：発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、しゃっくり、刺激感(ピリピリした痛み、しびれ、ひきつり感等) 注) (頻度不明)</p> <p>注) 静脈内投与した際に、発現したとの報告があります。</p>
---	---

●ダウノルビシン

重大な副作用	その他の副作用
<p>1) 心筋障害 (0.1~5%未満) 更に心不全 (0.1%未満)</p> <p>2) 貧血、顆粒球減少、血小板減少、出血傾向 (5%以上) 等の骨髄抑制</p>	<p>1) 心臓：心電図異常、頻脈等 (5%以上又は頻度不明)</p> <p>2) 過敏症：発熱、発疹等 (5%以上又は頻度不明)</p>

<p>3) ショック (0.1%未満)</p> <p>4) ネフローゼ症候群 (0.1%未満)</p>	<p>3) 肝臓: AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P上昇、黄疸等 (5%以上又は頻度不明)</p> <p>4) 腎臓: BUN上昇、蛋白尿等 (0.1~5%未満)</p> <p>5) 消化器: 潰瘍性口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐等 (5%以上又は頻度不明)</p> <p>6) 皮膚: 脱毛等 (5%以上又は頻度不明)</p> <p>7) 精神神経系: 怠感、頭痛、眩暈等 (5%以上又は頻度不明)</p> <p>8) その他: 悪寒、呼吸困難 (5%以上又は頻度不明)</p>
---	---

●メトトレキサート

重大な副作用 (いずれも頻度不明)	その他の副作用 (いずれも頻度不明)
<p>1) ショック、アナフィラキシー</p> <p>2) 骨髄抑制</p> <p>3) 感染症</p> <p>4) 劇症肝炎、肝不全</p> <p>5) 急性腎障害、尿細管壊死、重症ネフロパチー</p> <p>6) 間質性肺炎、肺線維症、胸水</p> <p>7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)</p> <p>8) 出血性腸炎、壊死性腸炎</p> <p>9) 膵炎</p> <p>10) 骨粗鬆症</p> <p>11) 脳症 (白質脳症を含む)、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群</p>	<p>1) 発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱</p> <p>2) 血液出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹</p> <p>3) 肝臓黄疸、脂肪肝、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDHの上昇</p> <p>4) 腎臓血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿</p> <p>5) 消化器消化管潰瘍・出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹</p> <p>6) 皮膚光線過敏症、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、</p> <p>7) 脱毛、結節、皮膚潰瘍</p> <p>8) 精神神経系頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい、錯感覚呼吸器</p> <p>9) 咳嗽、呼吸困難</p> <p>10) 生殖器無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産</p>

	11) その他膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫、悪寒
--	--

●メチルプレドニゾン

重大な副作用	その他の副作用
1) ショック (0.08%)	1) 内分泌：月経異常、クッシング様症状 (頻度不明)
2) 心停止 (頻度不明)、循環性虚脱 (頻度不明)、不整脈 (頻度不明)	2) 消化器：嘔吐、悪心 (0.1%未満)、下痢、腹痛、胸やけ、腹部膨満感、食欲不振、食欲亢進 (頻度不明)
3) 感染症 (2.54%)	3) 循環器：血圧降下、血圧上昇 (0.1～5%未満)、徐脈 (0.1%未満)
4) 続発性副腎皮質機能不全 (頻度不明)	4) 精神神経系：多幸症、不眠、頭痛、めまい (頻度不明)
5) 骨粗鬆症 (頻度不明)、骨頭無菌性壊死 (0.36%)	5) 筋・骨格：関節痛 (0.1%未満)、筋力低下、筋肉痛 (頻度不明)
6) 胃腸穿孔 (0.02%)、消化管出血 (0.80%)、消化性潰瘍 (0.02%)	6) 脂質・蛋白質代謝：満月様顔貌 (0.1%未満)、窒素負平衡、体重増加 (頻度不明)
7) ミオパチー (頻度不明)	7) 肝臓：脂肪肝 (頻度不明)
8) 血栓症 (頻度不明)	8) 体液・電解質：浮腫、低カリウム性アルカローシス、カリウム低下、ナトリウム貯留 (頻度不明)
9) 頭蓋内圧亢進 (頻度不明)、痙攣 (頻度不明)	9) 眼：網膜障害、眼球突出 (頻度不明)
10) 精神変調 (0.06%)、うつ状態 (0.02%)	10) 血液：白血球増多 (0.1～5%未満)
11) 糖尿病 (3.95%)	11) 皮膚：創傷治癒障害 (0.1～5%未満)、紫斑、ざ瘡、発汗異常、脂肪織炎、皮膚菲薄化・脆弱化、多毛症、皮膚線条 (頻度不明)
12) 緑内障 (頻度不明)、後囊白内障 (0.09%)、中心性漿液性脈絡網膜症 (頻度不明)、多発性後極部網膜色素上皮症 (頻度不明)	12) 過敏症：そう痒、発疹、紅斑 (0.1%未満)
13) 気管支喘息 (頻度不明)	13) その他：発熱 (0.1%未満)、疲労感、仮性脳腫瘍、しゃっくり、易刺激性 (頻度不明)
14) 心破裂 (頻度不明)	
15) 膵炎 (0.03%)	
16) うっ血性心不全 (0.02%)	
17) 食道炎 (頻度不明)	
18) カボシ肉腫 (頻度不明)	
19) 腱断裂 (頻度不明)	

20)肝機能障害 (1.21%)、黄疸 (頻度不明)	不明)
----------------------------	-----

●プレドニゾン

重大な副作用	その他の副作用
1)誘発感染症, 感染症の増悪 (頻度不明) 2)続発性副腎皮質機能不全, 糖尿病 (頻度不明) 3)消化管潰瘍, 消化管穿孔, 消化管出血 (頻度不明) 4)膵炎 (頻度不明) 5)精神変調, うつ状態, 痙攣 (頻度不明) 6)骨粗鬆症, 大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死, ミオパチー (頻度不明) 7)緑内障, 後囊白内障, 中心性漿液性網脈絡膜症, 多発性後極部網膜色素上皮症 (頻度不明) 8)血栓症 (頻度不明) 9)心筋梗塞, 脳梗塞, 動脈瘤 (頻度不明) 10)硬膜外脂肪腫 (頻度不明) 11)腱断裂 (頻度不明)	1)過敏症: 発疹 (頻度不明) 2)内分泌系: 月経異常, クッシング症候群様症状 (頻度不明) 3)消化器: 下痢, 悪心・嘔吐, 胃痛, 胸やけ, 腹部膨満感, 口渇, 食欲不振, 食欲亢進, 腸管嚢胞様気腫症 (頻度不明) 4)呼吸器: 縦隔気腫 (頻度不明) 5)精神神経系: 多幸症, 不眠, 頭痛, めまい, 易刺激性 (頻度不明) 6)筋・骨格: 筋肉痛, 関節痛 (頻度不明) 7)脂質・蛋白質代謝: 満月様顔貌, 野牛肩, 窒素負平衡, 脂肪肝 (頻度不明) 8)体液・電解質: 浮腫, 血圧上昇, 低カリウム性アルカローシス (頻度不明) 9)眼: 網膜障害, 眼球突出 (頻度不明) 10)血液: 白血球増多 (頻度不明) 11)皮膚: ざ瘡, 多毛, 脱毛, 色素沈着, 皮下溢血, 紫斑, 線条, そう痒, 発汗異常, 顔面紅斑, 脂肪織炎 (頻度不明) 12)その他: 発熱, 疲労感, ステロイド腎症, 体重増加, 精子数及びその運動性の増減, 尿路結石, 創傷治癒障害, 皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化 (頻度不明)

●ビクリスチン

重大な副作用	その他の副作用
1)末梢神経障害 (神経麻痺、筋麻痺、痙攣)	1)末梢神経障害: 垂足*、背痛*、複視*

等) (25.5%) 2) 骨髄抑制：汎血球減少 (0.7%)、白血球減少 (29.8%)、血小板減少 (19.8%)、貧血 (5.7%) 3) 錯乱、昏睡 (頻度不明) 4) イレウス (頻度不明) 5) 消化管出血、消化管穿孔 (頻度不明) 6) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) 7) アナフィラキシー (頻度不明) 8) 心筋虚血 (頻度不明) 9) 脳梗塞 (頻度不明) 10) 難聴 (頻度不明) 11) 呼吸困難及び気管支痙攣 (頻度不明) 12) 間質性肺炎 (0.5%) 13) 肝機能障害、黄疸 (0.5%)	(5%以上又は頻度不明)、排尿困難 (0.1~5%未満) 2) 血液：顆粒球減少 (5%以上又は頻度不明)、出血傾向 (0.1~5%未満) 3) 消化器：悪心・嘔吐、腹痛 (5%以上又は頻度不明)、食欲不振、便秘、口内炎、下痢 (0.1~5%未満) 4) 肝臓：肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、A1-P 上昇等) (5%以上又は頻度不明) 5) 過敏症：発疹 (0.1~5%未満) 6) 皮膚：脱毛 (5%以上又は頻度不明)、発汗亢進、皮膚落屑 (0.1~5%未満) 7) 眼：一過性皮質盲* (5%以上又は頻度不明) 8) 循環器：低血圧*、高血圧* (5%以上又は頻度不明) 9) 泌尿器：多尿* (5%以上又は頻度不明) 10) その他：発熱、体重減少 (0.1~5%未満) *：頻度不明
--	--

7. その他の治療方法について

各施設の判断で、患者さんの状態に応じた最善の治療が行われます。なお、本試験で行われている治療法の一部は、状況によっては臨床研究に参加されなくても受けることができます。治療法に関しての詳しい情報は、担当医にお尋ねください。

8. 試験への参加は患者さん、代諾者の方の自由意思を尊重します

本試験への参加に対し同意されるかどうかは、患者さん、代諾者の方の自由です。同意しない場合でも、患者さんの病気の治療を続ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。この試験に参加することに同意した後でも、「試験への参加を取りやめたい」と思ったときには、たとえ試験期間中でもいつでも自由に同意を取りやめること（同意撤回といいます）ができます。また、試験への参加を途中で取りやめても不利な扱いを受けることは決してありません。

途中で試験治療の中止を希望された場合、それまでに得られた情報（試験用に採取した血液等を調べた結果や、カルテに記載された情報）は、削除はできませんが、解析には使用しません。しかしながら、貴重な情報であり、もし許可がいただければ同意撤回までの情報を解析させていただけるかどうか、同意撤回書の該当欄にご記載ください。本試験参加への同意を取りやめる（同意撤回といえます）ことを申し出られた場合は、同意を撤回された日付以降の情報（カルテの情報や検査結果）は、この試験目的に用いられることはありません。

この場合「臨床研究参加に関する同意撤回書」を提出していただきます。試験登録から同意撤回までの情報を解析から除外してほしいという希望がある場合は、「臨床研究参加に関する同意撤回書」における<現在までに得られた情報の利用について>の欄で解析対象から除外する選択が可能です。

また、もしもあなたが試験治療の継続を希望し、試料を用いた探索的研究の同意を取り消したいと希望される場合は「網羅的遺伝子解析（探索的研究）同意撤回書」または「試料保存同意撤回書」を担当医師に提出してください。その場合は試料を破棄し、あなたの試料および情報が探索的研究や将来の付随研究に用いられることはありません。

ただし、探索的研究および臨床研究の同意撤回の場合のいずれも、同意を取り消された時点ですでに試験結果が論文などで公表されている場合のように、解析結果を廃棄することができない場合があることをご理解ください。もちろんこのような場合でも、個人を特定できる情報が公表されることはありません。

9. 試験や試験治療の中止について

試験参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、試験へ参加いただけなかったり、中止することがありますので、ご了承ください。

- 1) 検査の結果、症状が試験への参加条件に合わないことがわかった場合
- 2) 強化維持療法が行われても、血液学的完全寛解に到達しない場合
- 3) 経過中に血液学的完全寛解から逸脱した場合
- 4) 治療を継続することが不可能な有害事象（副作用）がみられた場合
- 5) 患者さんの意思、状況によりこの治療を続けたくないと申し出があった場合
- 6) 妊娠した場合
- 7) 担当医が患者さんの状況により試験参加あるいは継続が困難と判断した場合

尚、試験を始められた後に参加をやめられる場合や中止になった後も、安全性の確認のために、必要に応じて適切な検査を受けていただき、医学的に問題がないかを確認させていただきます。

10. 試験参加中の費用について

本試験で使用される薬は、ダサチニブの治療効果が良好でない場合に使用されるポナチニブ以外は前述したPh+ALL213試験で使われた薬と同じです。本試験においてもPh+ALL213試験と同様に使用する薬の費用や検査の費用は、通常に診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくことになります。なお、本試験でかかる費用は、本試験に参加しないで同じ治療を受けた場合にかかる費用と同じです。また、この試験に参加していただいたことによる謝礼は発生しません。しかし、患者さんのご希望による個室使用などの保険適用外の費用は、別途、負担して頂きます。試料提供に対しての対価をお支払いすることはありませんが、*ABL1*遺伝子の変異解析検査は保険診療外であり、貴重な試料を将来の研究に備えて保存するため本試験の研究費で検査します。腫瘍細胞の網羅的遺伝子解析への試料提供に同意をいただいた患者さんについては、その試料保存に要する費用も本試験の研究費から支払われますので、本試験に参加することで、患者さんの負担が増えることはありません。

11. 健康被害が発生した場合の治療と補償について

本試験では、お見舞い金や各種手当といった特別な経済的な補償は準備しておりません。万が一、本試験により、予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に病状に応じた適切な対処をいたしますが、検査や治療は保険診療として行いますので、自己負担分に相当する医療費はご自身でご負担頂くことになります。

本試験に参加している間に、治療に関連した予測できない重い副作用あるいは死亡を含む健康被害が生じる可能性があります。その場合は、通常の診療における健康被害に対する治療と同様に、適切な最善の処置を行います。その治療は保険診療により行われます。本試験は、通常の保険診療の範囲内で行いますので、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本試験組織自体はこれを補償することはできません。また、本試験では、お見舞い金や各種手当など、健康被害に対する特別な経済的な補償は準備しておりません。

本試験で用いられる薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合がありますが、抗がん剤は適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、抗がん剤による健康被害に対する補償金は支払われないと考えられます。

12. この試験に関する新たな情報が得られた場合

本試験に参加されている間に、患者さん、代諾者の方の試験参加の意思に影響を及ぼすような、新たな情報（例えば、新しい副作用などに関する情報）を入手した場合には、本書類を

改訂し、その内容をお知らせ致しますので、引き続き、試験に参加されるか、あるいは中止されるか、ご自由な意思に基づいてお決めください。試験参加を継続される場合は、改訂版の同意説明文書に、再度ご署名をいただきます。

13. 試料・情報の保存・保管と二次利用について

本試験ではカルテに記載された診療情報の収集に電子的にデータを取得する方法 (Electronic Data Capture 以下、EDC) を使用します。各医療機関の研究責任医師から指名された者が、厳重に管理された個人のIDとパスワードを用いてEDCより、患者さんの診療情報を入力し、データセンターに報告します。この時、研究責任医師は、全ての入力・報告された情報が正確であることに責任を持つこととなっています。また報告された情報も情報漏えいに注意して、適切に管理されます。

情報は、試験終了時にデータセンターより研究代表医師に提出され、当該試験の終了について報告された日から5年を経過した日以降廃棄するまで適切に保管します。参加医療機関側における本試験に係る文書、原資料も、本試験終了日から5年間保管します。記録を破棄する場合には患者さんのプライバシー保護に配慮致します。

本試験において取得された試料 (病理標本・検体など) は、「臨床研究法施行規則 (平成30年厚生労働省令第17号) 第53条」に従って検体保存センターにて試料を使い切るまで長期間保管させていただきます。廃棄する場合は、プライバシーに配慮して適切に廃棄いたします。

また、この試験で得られた試料・情報を、本試験の目的以外に使用する場合 (二次利用といえます) は、新たに試料・情報を利用する研究計画を作成し、研究の適切性や患者さんへの倫理性について、JALSGの運営委員会及び新たな研究計画の内容に応じた適切な審査委員会にて承認を得ることと致します。試料や情報を他の試験に使うことにご同意いただけない場合は、担当医師にお申し出ください。

本試験では、*ABLI*遺伝子の変異解析の試料と「4. 今回の試験の方法 (3) 探索的研究の参加について」で説明する網羅的遺伝子解析の試料をJALSG検体保存センターに保存させていただいて、将来の検査に備えたいと思います。

【JALSG検体保存センター】

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科教員研究棟7階研究室

〒350-1298埼玉県日高市山根1397-1

試料保存管理責任者：前田智也

【データセンター】

名古屋医療センター臨床研究センター 臨床研究企画管理部 臨床疫学研究室
特定非営利活動法人臨床研究支援機構 (NPO-OSCR) OSCRデータセンター
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1
責任者：齋藤明子

14. プライバシーの保護について

患者さんから得られた試料や情報は、患者さんを特定されないよう配慮するため、試験用につけられた番号を用いて管理されます。この試験で得られた医学的情報は、医学雑誌などに公表されることがありますが患者さんのお名前など個人を特定できるような情報は一切わからないように配慮いたします。本試験では、患者さんの二重登録を管理するため、イニシャル、生年月日などの情報を利用させていただきますが、登録された後は、登録時に発番された症例登録番号を用いて医療情報を管理致します。

なお、この試験の同意書に署名されることで、診療情報（治療内容など）を入手させていただくこと、試験の関係者がカルテや検査結果を見たりすること、他の病院や他の診療科にかかれた場合は、あなたがこの試験に参加していることを試験の担当医から他の病院や他の診療科の担当医にお知らせする場合がありますこと、を認めていただいたこととなりますので、ご承知ください。

15. 試験に関する情報公開について

この試験の概要は、公開データベースである臨床研究実施計画・研究概要公開システム (JRCT) <https://jrct.niph.go.jp/>に登録し、研究計画書の変更及び試験の進み具合、終了など時期に応じて登録内容を更新いたします。より詳細な試験の計画、方法についてお知りになりたいときには、責任医師までご連絡ください。本試験に参加している他の方の個人情報や、研究の知的財産等に支障がない範囲で研究計画書の閲覧や説明をいたします。

16. 知的財産権について

本試験の結果が特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権はJALSGおよび遺伝子解析施設に帰属します。

17. 試験の資金源および利益相反について

利益相反（起こりうる利害の衝突）とは研究成果の公正性、適切性に影響を及ぼし得る可能性のある利害関係を指し、金銭及び人的、物理的関係を含みます。

本試験を実行するJALSGの運営は、日本医療研究開発機構（AMED）などの公的研究資金とJALSG参加施設の会費と協賛企業等の寄付等によって運営されています。協賛企業等の一覧はJALSGホームページ（<https://www.jalsg.jp>）に掲示されています。

これらの寄付は、成人白血病治療を中心とした血液疾患に関する調査研究、教育研修及び情報提供等を行い、血液疾患の治療技術、認識を向上させることにより、広く国民の健康増進に寄与することを目的とするJALSGの事業に賛同した個人あるいは企業からいただいたものです。寄付によって、JALSGが実施する研究の研究責任医師、参加する医療機関および研究参加医師に対し、寄付を行った企業の製品または寄付を行った企業が、共同プロモーションもしくは販売する製品の購入、使用、推薦あるいは使用の手配その他有利な位置付けを誘引する意図がないことを相互に確認しています。

本試験の研究費は、以下の研究班から提供されます。

- 1) 日本医療研究開発機構研究費（革新的がん医療実用化研究事業） 『AYA世代急性リンパ性白血病の小児型治療法および遺伝子パネル診断による層別化治療に関する研究』班（班長：早川 文彦）
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業「小児造血器腫瘍に対する標準治療・診断確立のための研究」班(研究代表者：堀部 敬三)

本試験は、上記の公的研究資金及びJALSGから資金（自己資金で企業からの寄付金等は含まれない）援助を受けて運営されます。また、本試験に関係のある製薬企業等については、「15. 試験に関する情報公開について」に記載しているJRCTサイト（<https://jrct.niph.go.jp/>）の本試験の実施計画にて公開しています。

本試験に関わる研究責任医師及び研究分担医師等の内の一部には、これらの製薬企業等からの個人的な利益相反関係（寄附金、原稿執筆及び講演その他の業務に対する報酬の提供等の関与があること）がありますが、いずれの製薬企業等との利益相反も、臨床研究法に基づき利益相反管理基準及び利益相反管理計画に従い、認定臨床研究審査委員会で審議され、適切に管理した上で、本試験を実施しています。そのため、特定の製薬企業等の利益となるように、故意にあなたの治療方針や研究の方法を変えたり、専門的判断を曲げるようなことはありません。

18. 患者さん、代諾者の方に守っていただきたいこと

この試験に参加されている間は、次のことを守ってください。

- ・いつもと体調が違うときはすぐに担当医師にご連絡ください。適切に対応いたします。
- ・他の薬や健康食品を使用される場合は必ず事前にご相談ください。他に服用されている薬がある場合も同様です。本試験で使用する薬と併用することにより、危険な副作用が生じる場合があります。

- ・妊娠・出産を希望される場合は必ず事前にご相談ください。
- ・外来での内服治療が続きますので、退院後も担当医師の指示に従って定期的に通院してください。ご都合が悪くなられたときは、必ずご連絡ください。
- ・転居される場合はお申し出ください。転居先に本試験に参加している病院があれば、担当医師からご紹介いたします。
- ・本試験参加期間中に、他科又は他院を受診される可能性があります。例えば、本試験の治療中に同種移植の実施あるいは患者さんの転居などで施設を変更(転院)される場合があります。転院先の施設において、再度この試験に参加継続されるか、ご意思(同意)を確認させて頂くこととなります。この試験の参加施設以外に転院される場合は、転院した時点でこの試験治療は中止となりますが、転院後の健康状態を確認する目的で、担当医師がご自宅にご連絡させていただいたり、転院先に診療情報の提供をお願いしたりすることがありますので、ご協力下さいますようお願い致します。

(1) ダサチニブあるいはポナチニブを服用している間は、グレープフルーツ及びグレープフルーツを含む果物ジュースや食品、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)というハーブを原料にした健康食品を摂取しないで下さい。使用するお薬の血液中濃度が変化する可能性があります。

(2) ダサチニブあるいはポナチニブを服用している女性の患者さんは、確実に避妊をして下さい。妊娠や授乳に関して安全性が確立されていません。授乳中の方は授乳を中止してください。

(3) 妊娠を疑う症状などがあつた場合はすぐに担当医師へご連絡ください。

この試験の治療が終了した後も、一定期間は定期的な来院が必要となりますので、ご都合が悪くなったときは必ずご連絡をお願いします。治療終了後に転院された場合は、転院後の健康状態を確認する目的で、担当医師がご自宅にご連絡させていただいたり、転院先に診療情報の提供をお願いしたりすることがあります。

・ポナチニブにはこれまでのチロシンキナーゼ阻害薬ではあまり認めなかった虚血性疾患(心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患など)、静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症など)の有害事象が認められています。以下の血管閉塞性事象が疑われる症状が出現しましたら遠慮なく担当医師にお申し出下さい。

有害事象	症状
心筋梗塞	悪心、胸痛、呼吸困難など
脳梗塞	めまい、片麻痺、構音障害、片側感覚消失など

末梢動脈閉塞性疾患	四肢の痛み、冷感、しびれなど
網膜動脈閉塞症、網膜静脈血栓症	視力減退、目のかすみなど
静脈血栓塞栓症	呼吸困難、胸痛、失神など

また、ご自宅で毎日の体重測定および可能であれば血圧の自己測定をお願い申し上げます。

19. お問い合わせ先について

この試験に関して、わからないことや、聞きたいこと、また何か心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師または責任医師、研究代表医師におたずねください。また、病気やけがなどで他の治療を受けるときにも、下記までご連絡ください。

【実施医療機関の研究責任医師の連絡先】

病院名： 一宮市立市民病院

〒491-8558 住所： 一宮市文京2丁目2番22号

TEL： 0586-71-1911 (病院代表)

研究責任医師： 血液内科 職名 部長

氏名： 弓削 征章

担当医師： 血液内科

氏名： _____

【研究代表医師（本試験全体の責任者）の連絡先】

病院名： 東京慈恵会医科大学附属第三病院 腫瘍・血液内科 教授

氏名： 土橋 史明

住所： 〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1

TEL： 03-3480-1151 (病院代表)

【認定臨床研究審査委員会の連絡先】

名称： 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会

所在地： 〒460-0001 名古屋市中区三の丸四丁目1番1号

連絡先： 臨床研究審査委員会事務局

TEL： 052-951-1111

E-mail： 311-nmc-rec@mail.hosp.go.jp

これまでの説明の中で、分からないこと、さらに詳しく説明してほしいことがありましたら、どんな些細なことでも質問してください。そして、この試験の内容をよく理解していただき、十分に検討してから参加を決めてください。参加していただけるようでしたら、同意書にご署名ください。この説明文書と同意書は大切に保管してください。

「初発*BCR-ABL1*陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験」

臨床研究参加に関する同意書

医療施設名： 一宮市立市民 病院

病院長名： 松浦 昭雄 殿

私(たち)は、JALSG-PhALL219「初発*BCR-ABL1*陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験」について下記の事項について十分な説明を受け、質問をする機会を得ました。

(以下の文章のうち、説明を受け、理解した項目について、□にチェックをしてください)

- 1. はじめに
- 2. 病気と治療について
- 3. 試験の目的・意義
- 4. 試験の方法
- 5. 予想される利益と不利益
- 6. これまでに分かっている主な副作用について
- 7. その他の治療法について
- 8. 試験への参加は患者さん、代諾者の方の自由意思を尊重します
- 9. 試験や試験治療の中止について
- 10. 試験参加中の費用について
- 11. 健康被害が発生した場合の治療と補償について
- 12. この試験に関する新たな情報が得られた場合
- 13. 試料・情報の保管と二次利用について
- 14. プライバシーの保護について
- 15. 試験に関する情報公開について
- 16. 知的財産権について
- 17. 試験の資金源および利益相反について
- 18. 患者さん、代諾者の方に守っていただきたいこと
- 19. お問い合わせ先について

上記の項目に関する説明を十分理解した上で「初発*BCR-ABL1*陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験」に参加します。

<白血病細胞および正常細胞のRNA、DNAを用いた探索的研究に協力することの同意>

・「あなたの試料(白血病細胞および正常細胞から取り出したRNA、DNA)が、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の対象となる腫瘍細胞の遺伝子の網羅的解析に利用することに同意しますか？」

(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい)

はい

いいえ

(はいの場合)

遺伝子異常やエピゲノム異常を解析する研究が所定の手続き後に行われた場合に、生まれつき持っている遺伝子変異が判明したり、偶発的に遺伝的特徴等が発見されることがあります。そのような場合に解析結果の開示を希望しますか？

(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい)

はい いいえ

(はいの場合)

遺伝子変異解析の結果をあなたの代わりにお伝えして良いご家族又は代理人がいらしたらご記載ください。

氏名 _____

連絡先 (住所) _____

連絡先 (電話番号) _____

上記ご家族又は代理人の同意署名

署名 _____ (続柄) _____

同意日 西暦20____年____月____日

<将来の遺伝子解析研究のための試料保存と遺伝子解析研究に協力することの同意>

・「あなたは、本試験での*ABL1*変異解析および探索的研究で使用するあなたの試料（細胞から取り出したRNA、DNA）を将来の医学研究のためにJALSG検体保存センターに保管され、提供者の氏名や住所など提供者本人を特定できる情報を完全に削除した上で、全国規模の共同研究に提供されることに同意しますか？」

(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい)

はい いいえ

同意日 西暦20____年____月____日

患者氏名 _____ (年齢) _____ 歳

代諾者署名 _____ (続柄) _____

説明日 西暦20____年____月____日

説明医師氏名 (自署) _____ (所属・職名) _____

同意確認日 西暦20____年____月____日

担当医師名(自署) _____

「初発BCR-ABL1陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験」

臨床研究参加に関する同意撤回書

医療施設名： 一宮市立市民 病院

病院長名： 松浦 昭雄 殿

私(たち)は「JALSG-PhALL219」に関して、その同意を撤回します。

<現在までに得られた情報の利用について>

・「あなたは、本試験に参加してから同意撤回までに得られた情報を解析に用いることに同意しますか？」（「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい）

はい いいえ

<現在までに得られた試料の利用について>

以下のいずれかにチェックを入れてください。

試料(白血病細胞および正常細胞から取り出したRNA、DNA)の保存と二次利用に関しては引き続き協力いたします。

試料(白血病細胞および正常細胞から取り出したRNA、DNA)の保存と二次利用に関する同意も撤回いたします。試料の廃棄を希望致します。

同意撤回日： 西暦 20 年 月 日

患者氏名： _____

代諾者署名： _____ (続柄)

私は、上記の患者さん または/ならびに 代諾者の方が「初発BCR-ABL1陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験 (PhALL219)」に関して、同意を撤回されたことを確認致しました。

確認日： 西暦 20 年 月 日

担当医師名 (自署)： _____

「初発BCR-ABL陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験」
網羅的遺伝子解析 (探索的研究) 同意撤回書

医療施設名： 一宮市立市民 病院

病院長名： 松浦 昭雄 殿

私(たち)は「JALSG-PhALL219」の網羅的遺伝子解析 (探索的研究) に関して、その同意を撤回します。

<現在までに得られた試料の利用について>

・「あなたは、本試験に参加してから同意撤回までに得られた試料を解析に用いることに同意しますか？」

(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい)

はい いいえ

同意撤回日： 西暦 20 年 月 日

患者氏名： _____

代諾者署名： _____ (続柄 _____)

私は、上記の患者さん または/ならびに 代諾者の方が「初発BCR-ABL陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験 (PhALL219)」の網羅的遺伝子解析 (探索的研究) に関して、同意を撤回されたことを確認致しました。

確認日： 西暦 20 年 月 日

担当医師名 (自署)： _____

「初発*BCR-ABL1*陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験」

試料保存同意撤回書

医療施設名： 一宮市立市民 病院

病院長名： 松浦 昭雄 殿

私(たち)は「JALSG-PhALL219」の*ABL1*変異解析後の試料あるいは網羅的遺伝子解析(探索的研究)用試料の保存に関して、その同意を撤回します。

*ABL1*変異解析後の試料

網羅的遺伝子解析用の試料

同意撤回日： 西暦 20 年 月 日

患者氏名： _____

代諾者署名： _____ (続柄 _____)

私は、上記の患者さん または/ならびに 代諾者の方が「初発*BCR-ABL1*陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) を対象としたダサチニブ、ポナチニブ併用化学療法および造血幹細胞移植の臨床第II相試験 (PhALL219)」の試料保存に関して、同意を撤回されたことを確認致しました。

確認日： 西暦 20 年 月 日

担当医師名(自署)： _____

